

Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



CARDIOGENETICA

Marja van Brug, Verpleegkundig Specialist

CNE Hartfalen

29 oktober 2013



Inhoud

- Polikliniek Cardiogenetica
- DNA en mutaties
- Erfelijkheid en gedilateerde cardiomyopathie
- Taken Verpleegkundig Specialist
- Samenvatting voor jullie eigen polikliniek



Poli cardiogenetica

Drie groepen patiënten worden gezien:

- Cardiomyopathieën
- Elektrische hartziekten
- Plotse (hart) dood onder de 45 jaar in de familie zonder dat oorzaak bekend is



Poli Cardiogenetica

Multidisciplinair team:

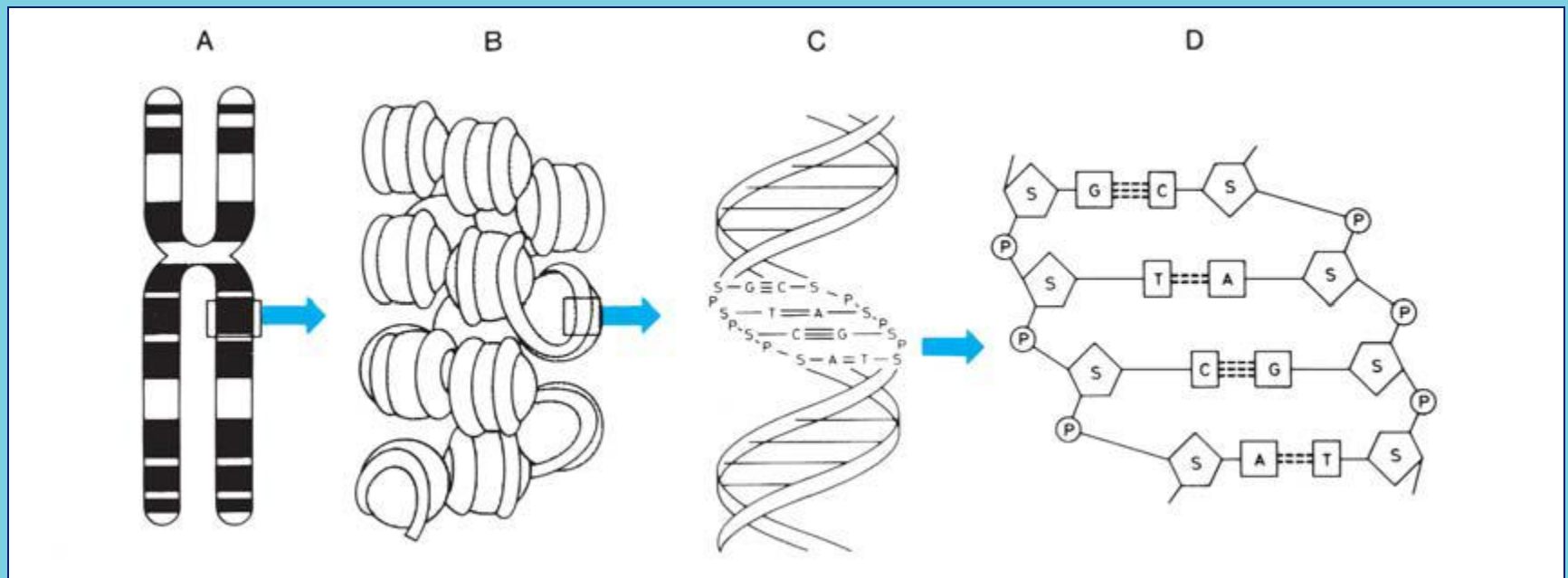
- Cardioloog
- Verpleegkundig Specialist
- Klinisch Geneticus
- Genetisch Consulente
- Kindercardioloog
- Klinische moleculair geneticus
- Psycholoog



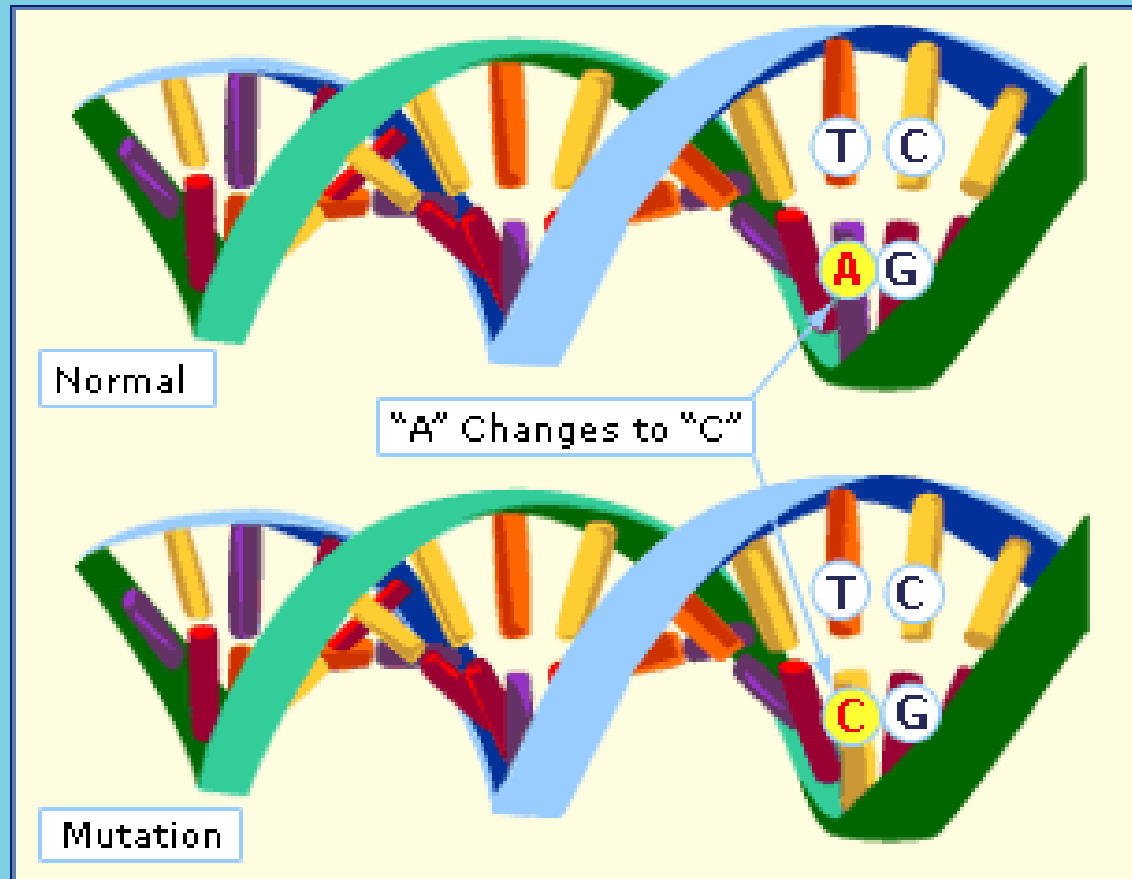
Oorzaken gedilateerde cardiomyopathie

- Coronaire hartziekten
- Myocardinfarct
- Hypertensie
- Cardiomyopathie
- Kleplijden
- Ritmestoornissen
- Metabole/endocriene ziekten
- Toxische stoffen
- Virussen/infecties
- Infiltratieve ziekten
- Onbekend
- **ERFELIJKHEID**

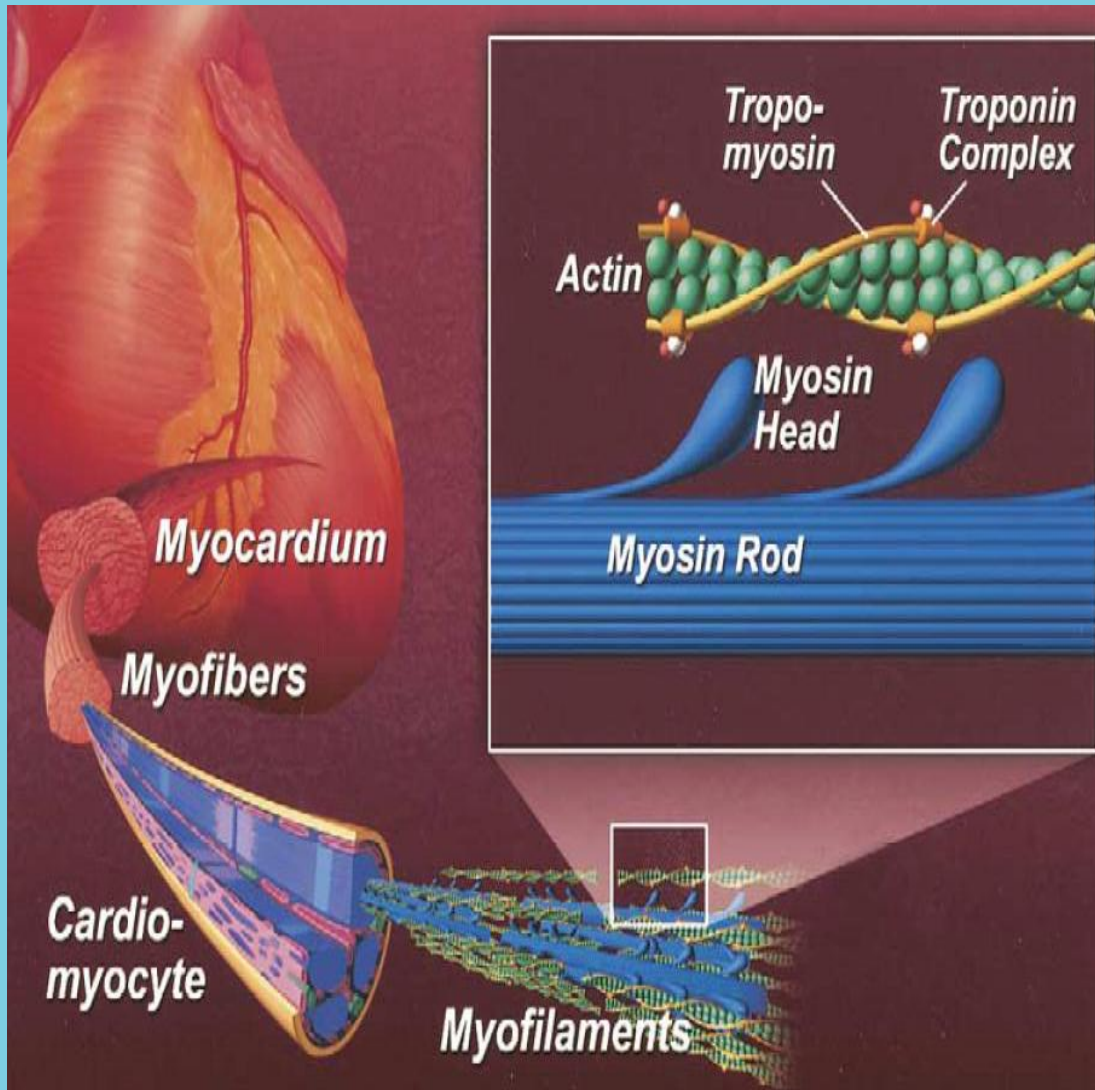
DNA



Mutatie



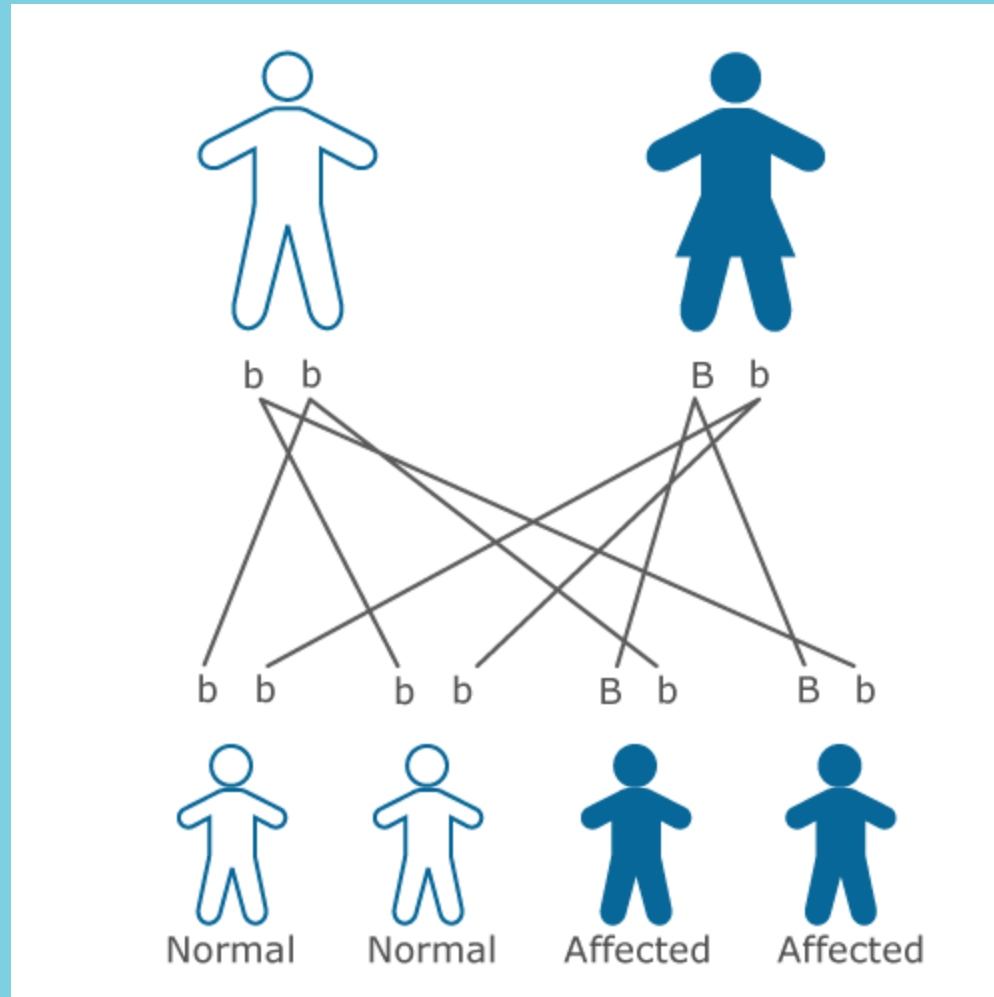
Sarcomeren: de contractie-unit van de hartspier



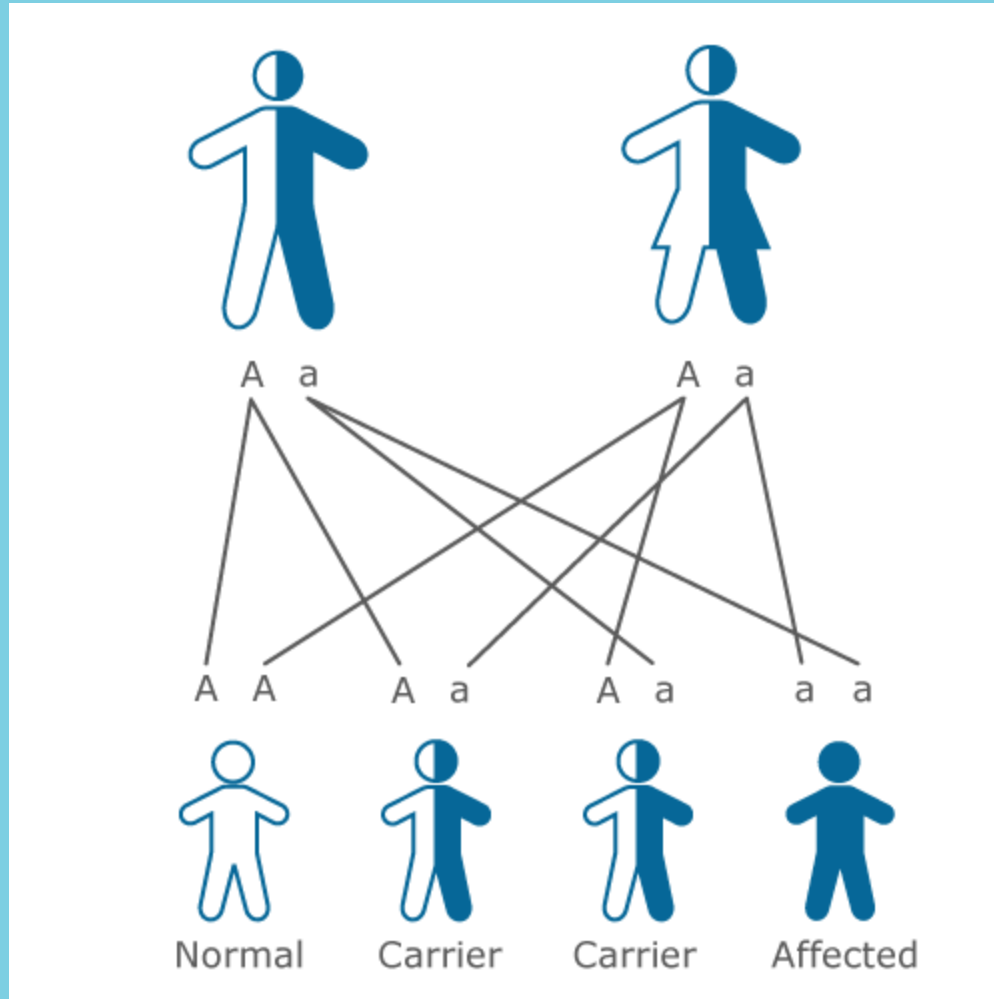
Overervingspatronen DCM

- Autosomaal dominant (60%)
- Autosomaal recessief (16%)
- X-gebonden (10%)
- Mitochondriaal (8%)

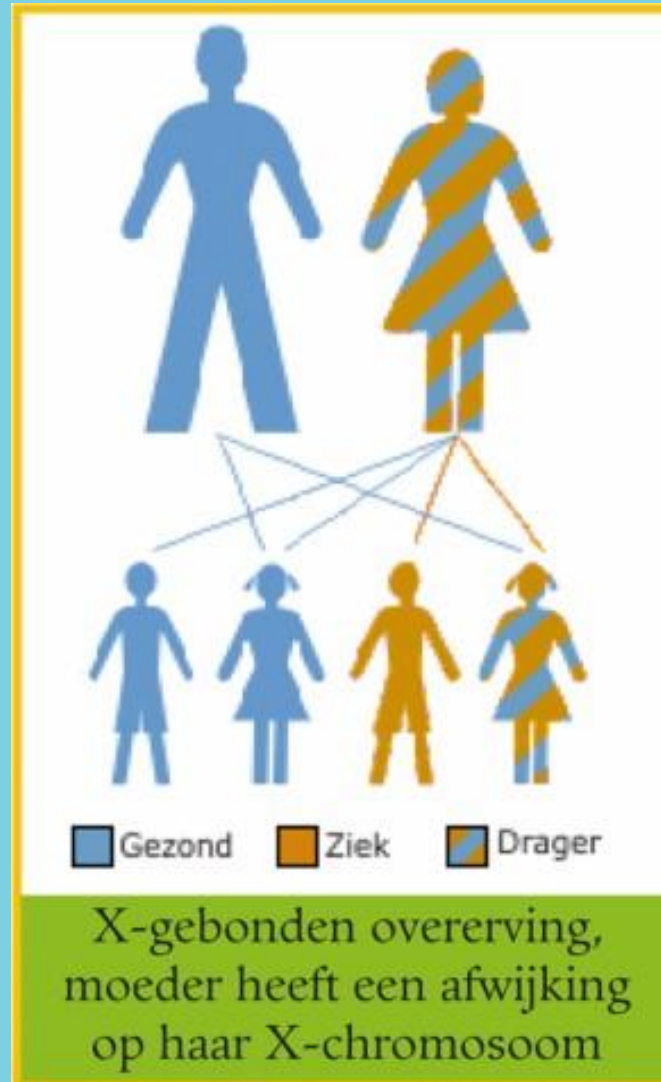
Autosomaal Dominant



Autosomaal recessief



X gebonden



Idiopathische cardiomyopathie

- 20- 35% blijkt familiair
- Laatste 15 jaar mutaties in meer dan 30 genen gevonden
- Een aantal genen blijken maligne met meer risico op ritmestoornissen en plotse dood
- Waarschijnlijk nog maar 30-35% van de genetische genen voor DCM geïdentificeerd.

- *R.E. Hersberger et al. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals (2010)*

Table I. Chromosomal loci, clinical characteristics and suggested disease-causing mechanisms associated with DCM.

Locus	Gene	Clinical characteristics	Disease-causing mechanism	Reference
1p1-q21	Lamin A/C	CSD, SCD, LBBB, SVT, SMD, AF, PM, HT, SCD	Nuclear membrane damage leads to disruption of the cell causing myocyte death and tissue damage, loss of protein expression, altered localization of protein at the inner nuclear membrane, dysregulation of cellular functions	(20,25,26,29,32,43, 50-52,54,116,154)
1q32	Troponin T	DCM, CSD, AF, SCD	Affects troponin C binding and diminished activation of calcium-stimulated actomyosin ATPase	(28,30,35,65,155)
1q42-q43	α -Actinin	DCM, early onset	Disrupts the interaction with CLP and inhibits α -actinin function	(41)
2q14-q22	?	CSD		(156)
2q31	Titin	DCM, ICD, CSD, arrhythmias	Disrupts core sequence of immunoglobulin fold near Z-disc-I-band transition zone, decreases the binding affinity of titin to telethonin and α -actinin, mutations in the cardiac-specific region of titin cause truncated nonfunctional molecule	(27,68,71,157)
2q35	Desmin	DCM, muscular dystrophy, early onset		(34,75)
3p21	Troponin C	DCM, severe disease	Impairs troponin interaction leading to altered contractility	(46)
3p22-p25	SCN5A	CSD, DCM		(45,158)
5q33	δ -Sarcoglycan	DCM, SCD, early onset, mild disease	Alters the secondary structure of the protein	(56)
6q12-q16	?			(159)
6q22.1	Phospholamban	DCM		(40)
6q23	?	Sensorineural hearing loss, skeletal myopathy, CSD		(160)
9q13-q22	?	DCM		(161)
10q21-23	?	Mitral valve prolapse		(162)
10q22-q23	Metavinculin	DCM, HT	Disrupts force transmission at the thin filament-intercalated disc interface	(38)
10q22.2-23.3	Cypher/ZASP	DCM, LVH, CSD	Disarray of actin cytoskeleton	(48,103)
11p11	Myosin-binding protein-C	DCM, variable phenotype, SCD	Affects tropomyosin-binding domain, truncates A band	(23)
11p15	Cardiac muscle LIM protein	DCM, early onset	Defect in the CLP/telethonin interaction \rightarrow interferes stretch sensor machinery; abolishes interaction between MLP and α -actinin, changes localization of MLP	(33,41)
12p12	Regulatory SUR2A subunit of cardiac K _{ATP} channel	DCM, VT	Disrupts catalysis-dependent gating and impairs metabolic decoding, establishing a therefore unrecognized mechanism of channel malfunction	(49)
12q22	Thymopoietin	DCM, severe disease	Affects LAP2 α and A-type lamin binding	(47)
14q12	β -Myosin heavy chain	DCM, HT, SCD, early onset HCM/DCM	Disrupts interactions between actin and myosin; alters the magnitude or polarity of transmitted movement \rightarrow efficiency of contraction; affects the ATP-binding	(23,30,62,63)

Doel erfelijkheidsadvisering

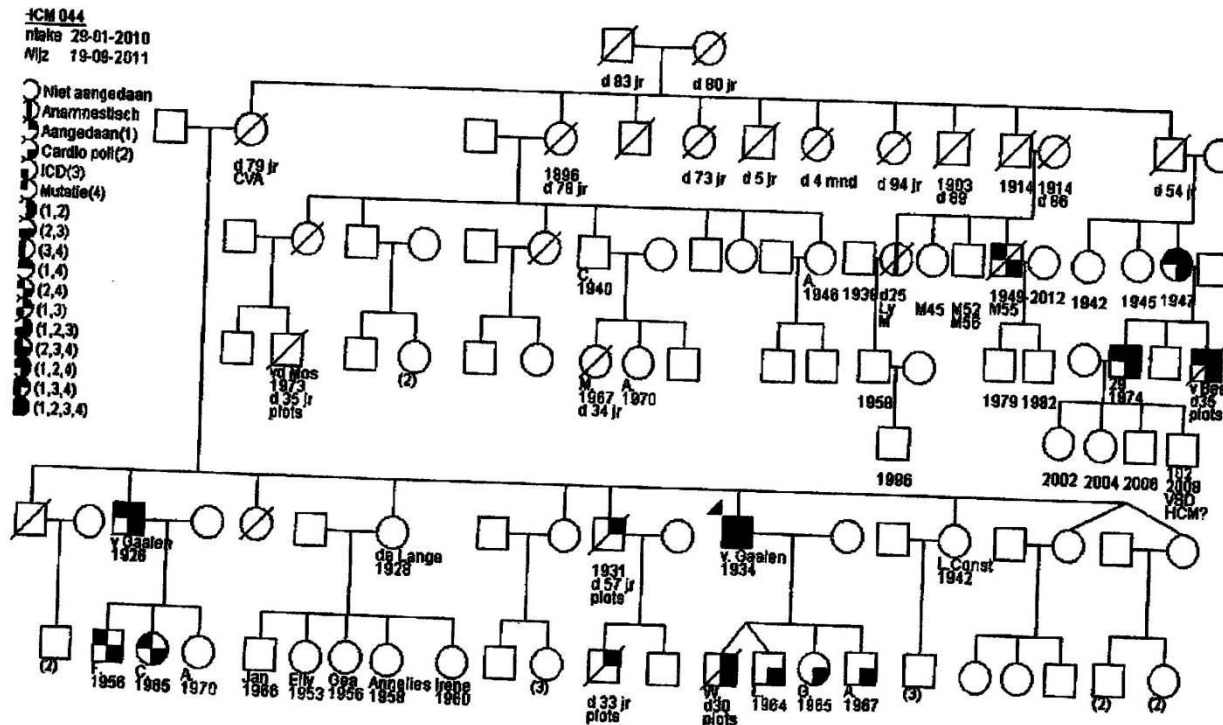
Antwoord te geven op vragen zoals:

- Is een bepaalde aandoening erfelijk?
- Heeft iemand de erfelijke aanleg voor een bepaalde aandoening?
- Is er een herhalingskans bij deze aandoening?
- Heeft de aandoening bepaalde gevolgen?
- Voorlichting geven over de voor en de nadelen van DNA onderzoek

Counseling door genetisch consulente

- Het maken van een familiestamboom het liefst 3 tot 4 generaties met belangrijke vragen:
 - Hoe vaak komt er DCM, HCM of NCCM in familie voor
 - Op welke leeftijd zijn er symptomen ontstaan
 - Komt er plotse dood in de familie voor
 - Zijn er andere klachten zoals gehoorverlies of spierzwakte
 - Zijn er belangrijke symptomen van hartfalen
 - Zoals oedemen, dyspneu
 - Palpitaties, presyncope, syncope

Familie stamboom



Presymptomatisch onderzoek

- Geen presymptomatisch DNA onderzoek, wel cardiologische controles vanaf ca. 10 jaar
- Voorspellend DNA onderzoek over het algemeen vanaf 18 jaar
- Wel DNA onderzoek als er een cardiomyopathie blijkt

Waarom DNA diagnostiek?

- Presymptomatische behandeling kan morbiditeit en mortaliteit voorkomen
- Het geeft belangrijke prognostische informatie
- Het voorkomen van plotse dood



DNA genen

□	Cardiomyopathie, gedilateerde (DCM)		6
□	MYH7	□ TPM1 * ACTC	
□	TNNT2	□ TNNI3 * TNNC1	
□	LMNA/C	□ CSRP3	
□	MYBPC3	□ TCAP	
□	Cardiomyopathie, gedilateerde, X-linked (CMD3A)	TAZ	4
□	Cardiomyopathie, hypertrofische (HCM)		6
□	MYBPC3	□ MYL2 * MYL3	
□	MYH7	□ CSRP3	
□	TNNT2	□ TCAP	
□	TPM1	* ACTC	
□	TNNI3	* TNNC1	
□	Cardiomyopathie, noncompaction (NCCM)		6
□	MYH7	□ TNNT2	
□	MYBPC3	□ TAZ (X-linked)	

Drager van de aanleg voor de ziekte



Diagnose

- ECG
- Echo
- Anamnese
- Lichamelijk onderzoek
- DNA onderzoek

- Holter
- MRI
- Fietsproef



"I already diagnosed myself on the Internet.
I'm only here for a second opinion."

Behandeling

- Asymptomatische patiënten:
 - ACE remmers
 - Bètablokkers
 - Pacemaker
 - ICD
- Het vertraagd het ontstaan van symptomen
- Het verbeterd de linkerventrikelfunctie
- Het verminderd de mortaliteit

- Symptomatische patiënten volgens de richtlijn hartfalen!

Makkelijker gezegd dan gedaan...



Taken Verpleegkundig Specialist

- Screening familieleden van indexpatiënten
- Mutatiedragers die nog geen cardiomyopathie hebben ontwikkelt
- Controle patiënten die hartfalen hebben ontwikkelt en instellen op medicatie
- Controle patiënten met hypertensie en ritmestoornissen en instellen op medicatie
- Spreekuur samen met cardioloog voor patiënten met neuromusculaire aandoeningen, metabole aandoeningen en sarcoïdose.
- Aanspreekpunt voor patiënten
- Participatie in onderzoek
- Zelf onderzoek gaan doen
- Toekomst: voorlichting patiënten voor myecomie, verdere rolontwikkeling

Samenvatting voor jullie eigen poli

- Denk aan de mogelijkheid van erfelijkheid
- Vragen tijdens anamnese:
 - Is patiënt wel eens gecollabeerd
 - Komt er verder in de familie DCM, HCM of NCCM voor
 - Komt er plotse dood voor in de familie < 45 jaar
 - Zijn er pacemakers/ICD's in de familie
- Denk aan eventuele verwijzing naar de klinisch genetica of naar ons
- Bij vragen mail/bel ons!

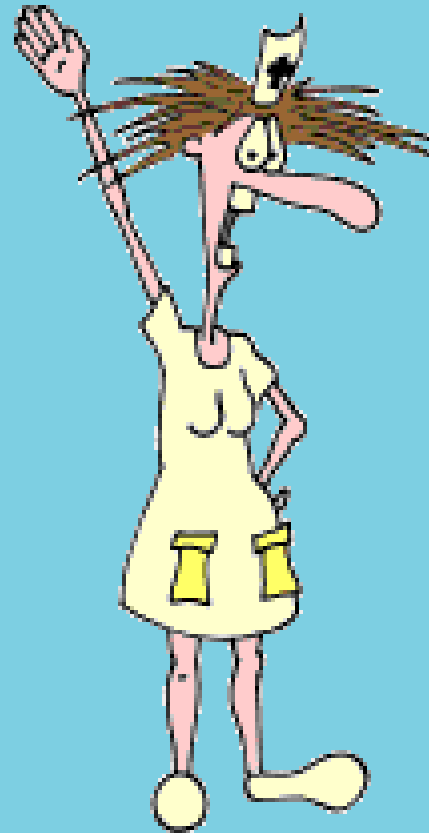
Meer informatie?

- cardiogenetica@erasmusmc.nl 06-39013309
- ervo@erasmusmc.nl 010-7036915

- Meer informatie over hartziekten en erfelijkheid kunt u vinden op de volgende websites:
- www.cardiogenetica.nl
- www.erfelijkheid.nl
- www.hartstichting.nl (u kunt ook bellen met de Nederlandse Hartstichting 070-315 55 55).

Brandende vragen





Bedankt voor uw aandacht!